

DERWENT-ACC-NO: 1998-433668

DERWENT-WEEK: 199843

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

**TITLE: Preparation of amphipathic chitosan derivative - is
useful in external
skin medicine**

PATENT-ASSIGNEE: NOEVIR KK[NOEVN]

PRIORITY-DATA: 1996JP-0354854 (December 20, 1996)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES
MAIN-IPC			
JP 10182332 A	July 7, 1998	N/A	011
A61K 007/00			

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP10182332A	N/A	1996JP-0354854
December 20, 1996		

**INT-CL (IPC): A61K007/00; A61K007/02 ; A61K007/06 ;
A61K007/075 ;
A61K031/715 ; B01F017/56 ; C08B037/08**

ABSTRACTED-PUB-NO: JP10182332A

**BASIC-ABSTRACT: Preparation of an amphipatic chitosan
derivative (I) comprises
introducing an N-acylaminosaccharide of formula (II) to the
amine group of I**

RCO-NH-X-NH)n-Y

R = 2-22C alkyl or alkenyl; X = saccharide; Y = chitosan or partly deacetylated chitin; and n at least 1.

ADVANTAGE - The new amphipathic chitosan derivative is safe and excellent in antibacterial and moisture retaining ability.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS:

PREPARATION AMPHIPATHIC CHITOSAN DERIVATIVE USEFUL EXTERNAL SKIN MEDICINE

DERWENT-CLASS: B04 D21

CPI-CODES: B04-C02E3; B14-A01; B14-N17; B14-R01; D08-B09A;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *01*

Fragmentation Code

H1 H100 H121 H404 H405 H484 H714 H721 H722 H723

J0 J011 J012 J013 J014 J3 J321 J371 J372 J373

K0 L8 L810 L814 L834 M210 M211 M212 M213 M214

M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231

M232 M233 M262 M281 M282 M283 M315 M320 M321 M322

M323 M332 M344 M383 M391 M392 M393 M423 M510 M520

M530 M540 M620 M710 M903 M904 P220 P943 Q254 Q261

V735

Markush Compounds

199837-KBL01-N

SECONDARY-ACC-NO:

PT Secondary Accession Number 1998 04

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-182332

(43)公開日 平成10年(1998)7月7日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

K

N

U

31/715

A D A

31/715

A D A

B 0 1 F 17/56

B 0 1 F 17/56

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平8-354854

(71)出願人 000135324

株式会社ノエビア

(22)出願日

平成8年(1996)12月20日

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72)発明者 関 泰三

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

(74)代理人 竹井 増美

(54)【発明の名称】 両親媒性キトサン誘導体及びこれを含有する皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】 十分な両親媒性と抗菌性及び保湿性を有し、分散安定化剤及び乳化剤として好適な両親媒性キトサン誘導体を得、それを含有させることにより、安定性及び安全性が高く、良好な抗菌性及び保湿性を有する皮膚外用剤を得る。

【解決手段】 N-アシルアミノ糖、N-アルキルアミノ糖、N-アルケニルアミノ糖又は糖エステルを、キトサン又は部分脱アセチル化キチンのアミノ基に導入して、両親媒性キトサン誘導体を得る。また、これらの1種又は2種以上を含有させて、皮膚外用剤とする。皮膚外用剤中の両親媒性キトサン誘導体の含有量としては、0.01～10.0重量%が適当である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 $(R-CO-NH-X-NH)_n-Y$ (式中Rは炭素数2～22のアシル又はアルケニル基、Xは糖、Yはキトサン又は部分脱アセチル化キチン、nは1以上の整数を示す) で表されるN-アシルアミノ糖をアミノ基に導入して成る両親媒性キトサン誘導体

【請求項2】 式 $(R-NH-X-NH)_n-Y$ (式中Rは炭素数2～22のアシル又はアルケニル基、Xは糖、Yはキトサン又は部分脱アセチル化キチン、nは1以上の整数を示す) で表されるN-アシルアミノ糖又はN-アルケニルアミノ糖をアミノ基に導入して成る両親媒性キトサン誘導体

【請求項3】 式 $(R-CO-X-NH)_n-Y$ (式中Rは炭素数2～22のアシル又はアルケニル基、Xは糖、Yはキトサン又は部分脱アセチル化キチン、nは1以上の整数を示す) で表される糖エステルをアミノ基に導入して成る両親媒性キトサン誘導体

【請求項4】 請求項1のN-アシルアミノ糖をアミノ基に導入して成る両親媒性キトサン誘導体、請求項2のN-アルケニルアミノ糖又はN-アルケニルアミノ糖をアミノ基に導入して成る両親媒性キトサン誘導体及び請求項3の糖エステルをアミノ基に導入して成る両親媒性キトサン誘導体より成る群から選ばれた1種又は2種以上を含有して成る、皮膚外用剤

【請求項5】 皮膚外用剤が化粧料であることを特徴とする、請求項4に記載の皮膚外用剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、両親媒性を有し、乳化剤として有用な両親媒性キトサン誘導体、及びそれらの1種又は2種以上を含有して成る、保湿性、抗菌性及び安定性に優れた皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、キトサン又は部分脱アセチル化キチンのアミノ基にN-アシルアミノ糖、N-アルケニルアミノ糖、N-アルケニルアミノ糖又は糖エステルを導入して成る両親媒性キトサン誘導体、及びこれらの1種又は2種以上を含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】キトサンは、甲殻類や節足動物の甲殻、腱等に豊富に存在するキチンを脱アセチル化して得られる、アミノ基を含有する多糖類である。キトサンについては、抗菌性を有することが知られており、抗菌剤としての利用が開示されている(特公平1-197777)。また、鼻腫や歯槽膿漏等の防止効果を目的として、鼻腔

ヒドロキシプロピル基等を導入したもの(特公平4-179228、同6-67966)や、4級化キトサン誘導体(特公平6-27121、同6-67965)の毛髪或いは皮膚用組成物への利用が知られている。

【0004】さらには、乳化剤としての利用も検討され、キトサン又はキトサングリコール誘導体を用いた乳化組成物も開示されている(特公平4-5489)。また、キトサンのアミノ基に還元糖を導入して成る誘導体について、増粘剤及びゲル化剤としての利用が検討されており、皮膚化粧料、皮膚洗淨料、毛髪用洗淨料に応用されている(特開平1-133401、同2-134308、同2-134310、同2-134312)。

【0005】しかしながら、キトサンはそのままでは水溶性に乏しく、また種々の誘導体が合成されているが、それらの多くは水溶性又は親油性を付与したり、陽電荷を付与するものであり、皮膚外用剤において安定な乳化物を得るのに十分な両親媒性を有するキトサン誘導体は知られていない。

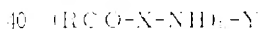
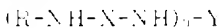
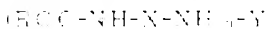
【0006】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明においては、十分な両親媒性を有し、皮膚外用剤において分散安定化剤又は乳化剤として好適に使用でき、安全で抗菌性及び保湿性も期待できる新規な両親媒性キトサン誘導体を得ること、及びその利用により、安定性及び安全性が高く、良好な抗菌性及び保湿性を有する皮膚外用剤を得ることを目的とした。

【0007】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、本発明においては、キトサン又は部分脱アセチル化キチンのアミノ基に親油性基を有する糖類を導入することを試みた。その結果、本発明の目的に適う両親媒性キトサン誘導体を得ることができた。

【0008】すなわち本発明における両親媒性キトサン誘導体は、N-アシルアミノ糖、N-アルケニルアミノ糖又は糖エステルを、キトサン又は部分脱アセチル化キチンのアミノ基に導入して成り、それらが次の式で表される。



(式中Rは炭素数2～22のアシル又はアルケニル基、Xは糖、Yはキトサン又は部分脱アセチル化キチン、nは1以上の整数を示す)

【0009】そして、本発明に係る皮膚外用剤は、上記

【0010】本発明に係る皮膚外用剤は、

【0011】本発明に係る皮膚外用剤は、上記の両親媒性キトサン誘導体と親油性を有する油性物質の可溶化能に優れ、乳化安定化剤として有用である。また、皮膚親和性が高く

3

且つ低刺激性で、さらに高分子であるため経皮吸収性が低く、皮膚に対する一次刺激反応、感作反応を示さない。さらに良好な抗菌性、保湿性を有する。

【００１１】そして、本発明に係る両親媒性キトサン誘導体の１種又は２種以上を含有して成る皮膚外用剤は、安定性及び安全性に優れ、良好な抗菌性、皮膚親和性及び保湿性を有する。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明において、両親媒性キトサン誘導体を調製するのに用いるキトサンは、キチンを脱アセチル化して得られる。また完全に脱アセチル化して得られるキトサンは、他、脱アセチル化度が4%以上の部分脱アセチル化キチンをも用いることができる。これらキトサン又は部分脱アセチル化キチンとしては、分子量1,000~1,000,000程度のもものが物性等の面で好適である。

【００１３】本発明においてはキトサン等へ導入するＮ-アシルアミノ糖を調製するのに用いるアミノ糖としては、D-グリセルアルデヒドといったアルドトリオース、D-エリスロース、D-トレオース等のアルドテトロース、D-及びD-アラビノース、D-キシロース、D-リキソース、D-リボース等アルドペントース、D-グルコース、D-及びD-ガラクトース、D-マンノース、D-タロース等のアルドヘキソース、D-ヒドロキシブチレートといったケトトリオース、D-及びD-エリスロロースといったケトテトロース、D-及びD-リブロース、D-及びD-キシリルハースといったケトペントース、D-アフルクトース、D-フシロース、D-ソルボース、D-クガトース等のケトヘキソース、セドヘプツロース等のケトヘプトースといった単糖類及びこれらより誘導体のアミノ化生成物、前記単糖類及びその誘導体のアミノ化生成物より成る、糖類、二糖類といったオリゴ糖類、前記単糖類及びその誘導体のアミノ化生成物を二種以上含む、糖類、二糖類といったオリゴ糖類などで還元性を有するものが使用される。

[illegible]

ビオニル、イソブチリル、イソペンタノイル、イソヘキ
 ミトイル、イソステアロイル等の炭素数3～10の分岐
 鎖を有するアルキロイル基、シクロヘキシル、シクロオク
 シル、デセノイル、ウンデセノイル、オレオイル等の炭素
 数3～10のアルケノイル基が「アルキル基」としては、
 エチル、プロピル、ブチル、オクチル、デシル、ドデカ
 シル（ラウリル）、テトラデシル（ミリスチル）、ヘキサ
 デシル（パルミチル）、オクタデシル（ステアリル）、
 エイコシル、トコセニル（バヘニル）、イソアビビル、
 イソブチル、イソパルミチル、イソステアリル等の炭素
 数3～10の直鎖又は分岐鎖アルキル基が「アルケニル
 基」としては、エチニル、ビニル、プロペニル、ブタニ
 ル、オクテニル、デセニル、オクタデセニル（オレイ
 ル）、トコセニル等の炭素数3～10のアルケニル基が
 挙げられる。

【0010】アミノ糖のアミノ基へのアルシル基の導入は、酸塩化物、酸無水物等のアルシル化試薬を用いて行うことができる。アルキル基及びアルケニル基の導入は、シアン水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下に、アルデヒドと反応させることにより容易に行うことができる。

【0017】また、本発明においてキトサン等に含まれる糖エステルとしては、D-グルコサールアミノ糖といったアルドトリオース、D-エリスロース、D-トレオース等のアルドテトロース、D-及びD-アラビノース、D-キシロース、D-リキソース、D-リボース等のアルドペントース、D-グルコース、D-及びD-ガラクトース、D-マンノース、D-クコース、D-ラムノース等のアルドヘキソース、D-ヒドロキシセトンといったケトトリオース、D-及びD-エリスロトースといったケトテトロース、D-及びD-リブローブ、D-及びD-キシロトースといったケトペントース、D-フルクトース、D-ブシロース、D-ソルボース、D-カカトース等のケトヘキソース、セトヘプタトース等のケトヘプトース、D-アピオース、D-ハマミトース等の分枝糖類といった単糖類、キシロビオース、キシロトリオース、キシロテトラオース、キシロペンタオース、アロビオース、アラビオース、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース、マルトペンタオース、マルトヘキサオース、ソホロース、セロトリオース、セロビオース、セロトリオース、セロテトラオース、マンシビオース、マンノトリオース、イヌロビオース、イヌロトリオース、ラクチース、マルソロース、ラクタロース等のホモ又はヘテロオリゴ糖で還元性を有するものと、一般に数多くの直鎖又は分枝鎖飽和アルコール不飽和脂肪

【0019】本発明によれば、上記のA及びB

アルキル又は α -アルケニルアミノ糖、或いは糖エステルをキトサン又は部分脱アセチル化キチンの遊離アミノ基に導入する。これら α -アルキルアミノ糖、 N -アルキルアミノ糖、 N -アルケニルアミノ糖及び糖エステルは還元性を有し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下に、一段階でキトサン等へ導入することができる。キトサン又は部分脱アセチル化キチンに対するこれら還元糖の導入は、置換度が0.1~1.0の範囲で行うことができる。導入する糖鎖の種類、長さ、アルキル、アルキル又はアルケニル基の鎖長及びキトサン等における置換度により、両親媒性キトサン誘導体の親水性及び親油性（HLB値）、増粘性、レオロジー的挙動等を制御できる。

【0020】また本発明においては、上記のようにして調製される両親媒性キトサン誘導体より選択される1種又は2種以上を含有させ、皮膚外用剤とする。本発明は、油性成分や粉体等の不溶性成分、難溶性成分を乳化或いは分散して成る皮膚外用剤、又は適度な粘性を必要とする皮膚外用剤に好適に応用でき、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤等の剤型で提供し得る。さらに、化粧水、乳液、ゲル、クリーム、パック等の皮膚用化粧料、メイクアップベースローション又はクリーム、乳液状又はクリーム状ファンデーション、乳化型アイカラー、乳化型チークカラー、乳化型口紅等メイクアップ化粧料、ヘアシャンプー、ヘアリンス、ヘアトリートメント等の毛髪用化粧料、クレンジングローション、ケル、クリーム等の洗淨用化粧料などの形*

態で提供することができる。かかる皮膚外用剤への両親媒性キトサン誘導体の配合量としては、0.01~10.0重量%程度が適当である。

【0021】なお、本発明に係る皮膚外用剤には、補助的に他の界面活性剤や分散安定化剤、水溶性高分子化合物等の増粘剤を含有させることもできる。その他、油脂類、ワックス類、炭化水素類、脂肪酸類、低級アルコール類、高級アルコール類、多価アルコール類、エステル類、皮膚細胞賦活剤、抗炎症剤、抗酸化剤、美白剤、保湿剤、紫外線吸収剤、防腐防霉剤、香料等、通常皮膚外用剤に用いられる成分を含有させることができる。

【0022】

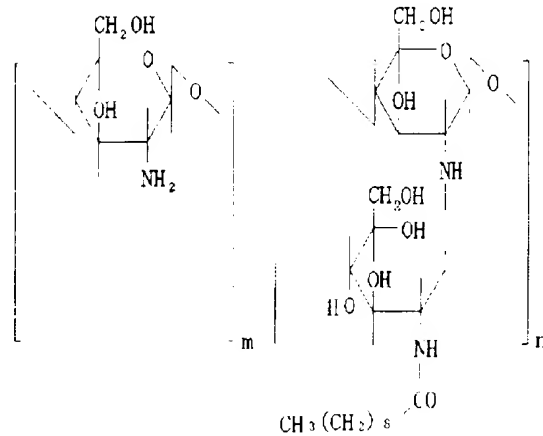
【実施例】さらに本発明について、実施例により詳細に説明する。

【0023】本発明に係る両親媒性キトサン誘導体として、実施例1~実施例10を調製した。主鎖として用いたキトサン類、導入した糖鎖及び置換度について、表1に示した。なお、表1中のキトサンとしては、分子量10,000程度のものを、部分脱アセチル化キチンとしては、分子量30,000程度のキチンを脱アセチル化したものを用いた。これらは、1容量%の酢酸/メタノール1:1混合溶液中において、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で48時間~144時間反応させて生成させた。これら両親媒性キトサン誘導体の化学構造の一例として、実施例1について化学式1に示した。

【表1】

実施例	主鎖とするキトサン類	キトサン類のアミノ基に側鎖として導入した糖鎖	糖ノキトサン類の遊離アミノ基(反応系モル比)	置換度
1	キトサン	N-デカノイルグルコサミン	7/8	0.68
2	脱アセチル化(50%)キチン	N-パルミトイルガラクトサミン	5/2	0.70
3	キトサン	N-ステアロイルラクタサミン	4/0	0.59
4	脱アセチル化(55%)キチン	N-トリリマンノサミン	3/3	0.41
5	キトサン	N-イソプロピルマロコサミン	2/5	0.14
6	キトサン	N-イソステアロイルラクタサミン	3/5	0.12
7	脱アセチル化(45%)キチン	フルクトースオクタニルニステル	1/5	0.67
8	キトサン	マルトースブチルエステル	2/1	0.61
9	脱アセチル化(80%)キチン	マルトリオースオレイルエステル	1/2	0.52
10	キトサン	セロトサースパヘニルエステル	2/4	0.30

化学式1



(化学式1中、 m 及び n は1以上の整数で、 $m+n=60\sim65$ 、 $n=(m+n)-0.68$ である。)

【0024】表1に示した実施例1～実施例10について、各1.0重量%水溶液の25℃における粘度をブルックフィールド型粘度計により測定した。また、実施例1～実施例10のそれぞれについて1.0重量%と、流動パラフィン2.5.0重量%及び精製水74.0重量%を含有する乳化組成物を調製し、-5℃、25℃及び50℃で3カ月間保存した際の状態変化を観察した。結果は、(○)：良好な乳化物が得られ、保存期間中状態の変化が見られない、(△)：乳化物は得られたが、保存期間中に若干の分離等の状態変化が見られた、(×)：乳化物が得られない、或いは保存期間中の分離等の状態変化が著しい」として表した。なお、本発明の実施例の替わりにキトサン塩酸塩を用いた比較例についても、同時に前記測定及び評価を行った。結果は表2に示した。

【0025】

【表2】

試料	25℃における 粘度(±P)	乳化物の状態		
		-5℃	25℃	50℃
実施例	1	22,100	○	○
	2	23,900	○	○
	3	14,500	○	○
	4	19,700	○	○
	5	25,400	○	○
	6	11,100	○	○
	7	20,500	○	○
	8	15,600	○	○
	9	10,200	○	○
	10	16,800	○	○
比較例	11	320	×	×

*表2において明らかなように、表1に示す本発明の実施例1～実施例10の水溶液はいずれも良好な増粘性を示し、また良好な両親媒性を有しており、流動パラフィンを安定に乳化することができた。これに対し、本発明に係る両親媒性キトサン誘導体の替わりにキトサン塩酸塩を用いた比較例では、増粘効果は認められるものの、流動パラフィンの乳化安定化作用は十分ではなく、-5℃及び50℃に保存した場合は著しい分離を呈した。

【0026】次に、本発明に係る皮膚外用剤について、実施例の処方を示す。

【0027】

成分組成(重量%)

キトサン塩

0.5

流動パラフィン

2.5

製法：(1)～(3)を順次(4)に添加し、均一に溶解させる。
*【0028】

★

〔実施例12〕 皮膚用乳剤

(1)セタノール	1.50 (重量%)
(2)ワセリン	3.00
(3)流動パラフィン	7.00
(4)酢酸トコフェロール	1.00
(5)両親媒性キトサン誘導体(実施例2)	0.50
(6)グリセリン	5.00
(7)パラオキシ安息香酸メチル	0.05
(8)精製水	81.85

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解し、70℃に保つ。一方、(5)～(8)の水相成分を混合、加熱して均一とし、70℃とする。この水相成分に前記★
★油相成分を攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却する。
【0029】

〔実施例13〕 皮膚用ゲル剤

(1)ジワロヒリングリコール	10.00 (重量%)
(2)両親媒性キトサン誘導体(実施例1)	1.50
(3)両親媒性キトサン誘導体(実施例5)	0.50
(4)乳酸	0.50
(5)パラオキシ安息香酸メチル	0.02
(6)精製水	87.48

製法：(6)に(2)、(3)を均一に溶解させた後、(4)を加え、さらに(1)に(5)を溶解させて添加する。
★【0030】

★

〔実施例14〕 皮膚用クリーム

(1)ミツロウ	5.00 (重量%)
(2)セタノール	5.00
(3)還元ワセリン	8.00
(4)スクワラン	27.50
(5)グリセリル脂肪酸エステル	4.00
(6)両親媒性キトサン誘導体(実施例4)	2.00
(7)両親媒性キトサン誘導体(実施例6)	2.00
(8)1,3-ブチリングリコール	5.00
(9)2-ヒトキシ酢酸	0.10
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0.01
(11)精製水	41.29

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。一方、(6)～(11)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化し、冷却する。
【0031】

〔実施例15〕 水中油型乳剤性軟膏

(1)白色ワセリン	25.0 (重量%)
(2)ステアリルアルコール	25.0
(3)グリセリン	12.0
(4)両親媒性キトサン誘導体(実施例7)	1.5
(5)両親媒性キトサン誘導体(実施例9)	2.0

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。一方、(4)～(5)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化し、冷却する。
◆【0032】

◆

持開平10 182332

12

(1) エタノール	10.00 (重量%)
(2) フロビレングリコール	4.00
(3) 1,5-ペンチレンジリコール	2.00
(4) 両親媒性キサン誘導体 (実施例 8)	0.80
(5) コハク酸	0.50
(6) バラオキシン安息香酸メチル	0.02
(7) 香料	0.10
(8) 精製水	82.58

た後、(1)～(3)に(6)、(7)を溶解して添加、混合する。＊

(1) 両親媒性ポリサン誘導体（実施例2）	1	0.0	（重量%）
(2) 両親媒性ポリサン誘導体（実施例7）	1	0.0	
(3) グリセリン	5	0.0	
(4) エタノール	5	0.0	
(5) バラオキシ安息香酸メチル	0	0.2	
(6) 香料	0	1.0	
(7) 精製水	85	88	

れに、(5)、(6)を(3)、(4)に溶解して添加、混合する。※

(1) グリセリン	2. 00 (重量%)
(2) プロピレングリコール	(. 00)
(3) シクロヘキシルグリコール	2. 00
(4) 両親媒性キトサン誘導体 (実施例 10)	1. 20
(5) ホリオキシエチレン (20E.0) ソルビタン モノオレイン酸エステル	(. 50)
(6) エタノール	10. 00
(7) バラオキシ安息香酸メチル	(. 02)
(8) 香料	(. 10)
(9) 精製水	78. 18

これに(7)、(8)を(6)に溶解させて添加、混合する。★

(1) ステアラ、	1.2、0 (重量%)
(2) セタノール	2、0
(3) 自己乳化型グリセリルモノステアリン酸エステル	2、0
(4) 両親媒性キサン誘導体 (実施例3)	1、0
(5) プロピレングリコール	3、0
(6) クリセリン	3、0
(7) 精製水	75、4
(8) 香料	0、1
(9) 二酸化チタン	1、0

13

- (1) ホホバ油
- (2) モノステアリン酸フロヒレングリコール
- (3) セトステアリンアルコール
- (4) 液状シリコン
- (5) 流動パラフィン
- (6) ミリスチン酸イソフロヒル
- (7) クリセリルモノステアリンエーテル
- (8) 両親水性キトサン誘導体（実施例5）
- (9) ベントサイト
- (10) イソフレングリコール
- (11) ハロオキシ安息香酸メチル
- (12) 精製水
- (13) 香料
- (14) 酸化チタン
- (15) タルク
- (16) ベンガラ
- (17) 硫酸化鉄
- (18) 亜酸化鉄

製法：(14)～(18)の顔料を混合後、粉砕機により粉砕する。(12)を70℃に加熱し、(9)を加えてよく膨潤させ、これに(8)を加え、さらに(10)、(11)を添加し、溶解させる。(1)～(7)の油脂を混合し、加熱、融解して8*

〔実施例 2〕　ヘアーシヤンフー

- (1) アルキルエーテル硫酸ナトリウム
(2) ヤシ油脂脂肪酸ジエタノールアミド
(3) 両親媒性キトサン誘導体 (実施例4)
(4) ハラオキシ安息香酸メチル
(5) 青色1号1、0重量%水溶液
(6) 香料
(7) 精製水

製法：(1)～(6)を順次(7)に添加し、均一に混合、溶解させる。

[実施例 2.2] ベアーリングズ

- (1) セタノール
- (2) 塩化ナトリウム、リキシル、アセニウム
- (3) リリコール油
- (4) 両親媒性キレート誘導体（実施例9）
- (5) クリセリン
- (6) 緑色3号1、(6) 重曹水液
- (7) 香料
- (8) 精製水

製法：(8)に(1)～(6)を加え、70℃に加熱する。一方、(1)～(3)を混合、溶解し、70℃に加熱する。この油相を攪拌しながら先に調製した水相に徐々に加えて予

14

- | | 2 | 1 | 0 | (重量%) |
|---|---|---|---|-------|
| 2 | 0 | 0 | | |
| 1 | 1 | 0 | | |
| 1 | 0 | 0 | | |
| 2 | 0 | 0 | | |
| 5 | 0 | 0 | | |
| 2 | 0 | 0 | | |
| 1 | 1 | 0 | | |
| 0 | 0 | 0 | | |
| 4 | 0 | 0 | | |
| 0 | 0 | 1 | | |
| 3 | 4 | 0 | 5 | |
| 0 | 1 | 0 | | |
| 5 | 0 | 0 | | |
| 4 | 0 | 0 | | |
| 3 | 0 | 0 | | |
| 2 | 0 | 0 | | |
| 0 | 0 | 0 | | |

* O Cとする。前記顔料を水相に攪拌しながら加え、コロイドミルを通して75℃とし、前記油相を攪拌しながら加えて乳化し、冷却後40℃にて(13)を添加する。

【0037】

15.00 (重%)

F 2.00

$$E(\eta) = 4 \quad 1 \quad 5 \quad 0$$

C. 10

6. 0.1

(10)

81. 29

◆ 【 0 0 3 8 】

•

2. (1) (重量%)

4-27A 2 00

$$2 \leq \ell \leq 6$$
$$\mathbb{E}[\sigma^2] = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sigma_i^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{i^2} = \frac{1}{n} \left(\frac{\pi^2}{6} - \frac{1}{n} \right) = \frac{\pi^2}{6n} - \frac{1}{n^2}.$$
$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}x^2} dx = 1$$

(11)

(1) 1 (1)

87 39

★施例において、両親媒性キトサン誘導体を、表3に示すように(それぞれキトサン塩、非イオン性又は陰イオン性界面活性剤或いは陽イオン性ポリマーに代替して調製)

15

16

比較例	両親水性キトサン誘導体の代替物
11	キトサン塩酸塩
12	キトサン塩酸塩
13	キトサン塩酸塩
14	ポリオキシエチレン(20E.0.)ソルビタンモノオレイン酸エステル
15	フッリル硫酸ナトリウム
16	キトサン酢酸塩
17	キトサン酢酸塩
18	ポリオキシシチンポリオキシプロピレングリコール
19	ポリオキシエチレン(20E.0.)セチルエーテル
20	キトサン塩酸塩
21	第4級アンモニウム変性セルロース
22	ポリオキシエチレン(20E.0.)オレイルエーテル

【００４０】(1)乳化安定性の評価（実施例及び比較例の各試料を－５℃及び５０℃で３カ月間保存し、状態の変化を観察した。評価結果は、「○：状態の変化を認めない」、「△：配合成分の分離、凝集、析出等がわずかに認められる」、「×：配合成分の分離、凝集、析出等が顕著に認められる」として表し、表４に示した。

【0041】(2) 抗菌活性の評価 細菌として、大腸菌 (*Escherichia coli*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 及びアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) を、真菌としてカンジダ菌 (*Candida albicans*)、黒カビ (*Aspergillus niger*) 及びフケ菌 (*Pityrosporum ovale*) を用い、試料1g当たり細菌は 1×10^5 個、真菌は 1×10^3 個を植菌し、37℃及び25℃でそれぞれ培養して、2週間後の生菌数を測定した。結果は表において、細菌については生菌が認められなかった場合を○、真菌については生菌が植菌数の 1×10^3 に相当する 10^3 個以下となった場合を○として示した。

【0042】

【表4】

試料		乳化安定性		
		-5℃	25℃	50℃
実例	11	○	○	○
	12	○	○	○
	13	○	○	○
	14	○	○	○
	15	○	○	○
例	16	○	○	○
	17	○	○	○
	18	○	○	○
比較	19	○	○	○
	20	○	○	○
	21	○	○	○
	22	○	○	○
比較	11	○	○	○
	12	×	×	×
	13	△	○	△
	14	○	○	○

20	2	2	2
21	2	2	2
22	2	2	2

* 表4において明らかなように、本発明の実施例1〜実施例22は、−5℃、25℃及び50℃での各試験温度において、すべて良好な安定性を示した。これに対し、本発明に係る両親媒性キトサン誘導体をキトサン塩に代替して調製した乳化組成物である比較例12及び比較例20では、各試験温度において顕著な状態変化を認め、安定性は悪かった。また、両親媒性キトサン誘導体の代わりにキトサン塩を用いて調製したゲル剤である比較例13では、−5℃及び50℃において若干の状態変化を認めており、同じくキトサン塩で増粘させた比較例16及び比較例17では、−5℃において若干の状態変化を示していた。

【0043】

【表5】

試料	大腸菌	黄色ブドウ球菌	緑膿菌	アクネ菌	カンジダ	黒カビ	フケ菌
11	○	○	○	○	○	○	○
12	○	○	○	○	○	○	○
実 13	○	○	○	○	○	○	○
14	○	○	○	○	○	○	○
15	○	○	○	○	○	○	○
施 16	○	○	○	○	○	○	○
17	○	○	○	○	○	○	○
18	○	○	○	○	○	○	○
例 19	○	○	○	○	○	○	○
20	○	○	○	○	○	○	○
21	○	○	○	○	○	○	○
22	○	○	○	○	○	○	○
比 11	○	○	○	○	○	○	○
12	○	○	○	○	○	○	○
13	○	○	○	○	○	○	○
14	×	×	×	×	×	×	×
15	×	×	×	×	×	×	×
較 16	○	○	○	○	○	○	○
17	○	○	○	○	○	○	○
18	○	○	×	×	×	×	×
例 19	×	×	×	×	×	×	×
20	○	○	○	○	○	○	○
21	○	○	○	○	○	○	○
22	×	×	×	×	×	×	×

表5より明らかのように、本発明の実施例11、実施例

*図 1、比較例 1 から比較例 8 の場合の、高圧化によるイオン性界面活性剤と非イオン性界面活性剤に代替した比率の推移。比較例 1 は、比較例 7、比較例 8、比較例 9、比較例 10

2、及び陽イオン性ポリマーに代替した比較例21では、一部の試験菌或いはすべての試験菌について十分な抗菌活性が認められていなかった。

【0044】続いて、実施例11～実施例15及び比較例11～比較例15について使用試験を行い、保湿性、皮膚との馴染み、皮膚刺激性及び皮膚の異常症状発生状況について評価した。使用試験は20才～50才代の女性バネラー20名を1群とし、各群に実施例及び比較例のそれぞれをブラインドにて1週間使用させて行った。保湿性については「高い：5点」、「やや高い：4点」、「普通：3点」、「やや低い：2点」、「低い：1点」、皮膚との馴染みについては「良い：5点」、「やや良い：4点」、「普通：3点」、「やや悪い：2点」、「悪い：1点」として官能評価させて点数化し、20名の平均値を求めた。また皮膚刺激性は、使用試験期間中に痛みやかゆみ、或いはヒリヒリ感、チクチク感といった不快感を感じたか否かを回答させ、その程度を表6に示す基準に従って点数化させて20名の平均値を求めて評価した。皮膚の異常症状についても、使用試験期間中に発赤、発疹、浮腫等の異常症状が生じたか否かを回答させ、その程度を表7に示す基準に従って点数化させ、各バネラーの合計点の平均値を算出して評価した。以上の結果を表8にまとめて示した。

*【表6】

刺激感、不快感の程度	評価点
感じない	0
微妙に感じる	1
少し感じる	2
明確に感じる	3
やや強く感じる	4
強く感じる	5

【表7】

皮膚異常の発生状況	評価点
発赤を認めない	0
わずかに発赤を認める	1
明確に発赤を認める	2
やや強い発赤を認める	3
強い発赤を認める	4
発疹を認めない	0
わずかに発疹を認める	1
明確に発疹を認める	2
やや重度の発疹を認める	3
重度の発疹を認める	4
浮腫を認めない	0
わずかに浮腫を認める	1
明確に浮腫を認める	2
中程度の浮腫を認める	3
1ccを超える浮腫を認める	4

【0045】

【表8】

試料	保湿性	皮膚との馴染み	皮膚刺激性	皮膚異常の発生状況
実施例11	4.80	4.85	0.55	0.15
実施例12	4.80	4.80	0.25	0.05
実施例13	4.85	4.90	0.40	0.95
実施例14	4.95	4.95	0.20	0.10
実施例15	4.95	4.90	0.25	0.10
比較例11	3.85	3.55	0.95	0.40
比較例12	3.90	3.40	0.50	0.45
比較例13	4.05	3.60	0.55	0.50
比較例14	3.20	3.15	1.55	2.10
比較例15	3.05	3.10	2.10	2.60

表8より明らかなように、本発明の実施例においては、いずれも保湿性及び皮膚との馴染みについて非常に高い評価が得られている。各実施例は両親媒性キトサン誘導体をキトサン塩又は非イオン性或いは陰イオン性界面活性剤に代替した各比較例に比べて有意に高い評価を得ていた。また、本発明の実施例については、いずれにおいても明確な皮膚刺激性や皮膚異常は認められていない。これに対し、両親媒性キトサン誘導体を非イオン性或いは陰イオン性界面活性剤に代替した比較例11及び比較例15では、若し皮膚刺激性及び皮膚異常症状の発生中

を認めていた。

【0046】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、十分な両親媒性を有し、皮膚外用剤において分散安定化剤又は乳化剤として好適に使用でき、安全に抗菌性及び保湿性も期待できる新規な両親媒性キトサン誘導体を得ることができ、さらにそれらを含むことにより、安定性及び安全性が高く、良好な抗菌性及び保湿性を有する皮膚外用剤を得ることができた。

(11)

特開平10 182332

7/075

7/075